

На правах рукописи



Крупенин Павел Михайлович

**Болезнь мелких сосудов головного мозга и когнитивные нарушения у
пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии**

3.1.24. Неврология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

Официальные оппоненты:

Кулеш Алексей Александрович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и медицинской генетики, профессор кафедры

Слюсарь Татьяна Александровна - доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тверской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, реабилитации и нейрохирургии, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «21» декабря 2022 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.24

доктор медицинских наук, профессор  **Зиновьева Ольга Евгеньевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Превалентность умеренного когнитивного расстройства (УКР) всех типов зависит от возраста и у лиц 65-69 лет находится на уровне 8,4%, увеличиваясь до 25,2% у людей 80-84 лет (Petersen et al., 2018). Учитывая, что риск развития деменции среди пациентов с УКР в среднем в три раза выше, нежели у сопоставимых по возрасту людей (Petersen et al., 2018), именно УКР представляет интерес с точки зрения мер вторичной профилактики. Сердечно-сосудистые факторы могут обеспечивать до 40% всех случаев деменции со смешанной этиологией (Feldman et al., 2003.; Schneider et al., 2007), что, вероятно, реализуется через изменение работы лимфатической системы (Nikolenko et al., 2018). Ведущими факторами риска для сосудистого типа УКР являются, среди прочих, артериальная гипертензия (АГ) (Koberskaya et al., 2021) и сахарный диабет (СД), (Livingston et al., 2017) до полутора раз увеличивая риск развития деменции в пожилом возрасте. Одним из дополнительных факторов риска для сосудистого когнитивного расстройства (СКР) может быть фибрилляция предсердий (ФП) - самый частый вид нарушения ритма сердца (Chugh et al., 2014). По данным проведённых мета-анализов, относительный риск развития деменции на фоне ФП, вне зависимости от перенесенного инсульта, составляет 1,4 (Kalantarian et al., 2013; Santangel et al., 2012).

Если связь ФП с тромбоэмболическими событиями установлена точно, то её влияние на развитие болезни мелких сосудов (БМС) головного мозга неоднозначно. Изменения в тканях головного мозга при БМС переменны и в большей степени затрагивают белое вещество: лейкоареоз, лакуны, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния, подкорковые инфаркты и атрофия (ter Telgte et al., 2018). Кроме факторов, напрямую влияющих на свойства сосудистой стенки, возможную роль в развитии БМС может играть гипоперфузия головного мозга (Ihara & Yamamoto, 2016; Mustapha et al., 2019). ФП напрямую влияет на объем перфузии головного мозга, а хроническая форма ФП

ассоциирована с максимальным снижением объема кровотока (Gardarsdottir et al., 2017).

На сегодняшний день влияние микроэмболизации, немых инфарктов и снижение перфузии головного мозга в развитии БМС на фоне ФП остаётся неясным, как в отношении их патогенетического вклада, так возможной клинической значимости. Таким образом, изучение характеристик БМС головного мозга у пациентов с ФП и компенсированной сопутствующей патологией, понимание механизмов их взаимного влияния позволит разработать персонализированный подход к лечению и уменьшить риски развития СКР.

Степень разработанности темы

Теоретическую основу для проведенной работы составили данные Nun Study (Snowdon, 2003), продолженные Religious Orders Study (A. Bennett et al., 2013). Научные сведения, полученные в ходе этих работ, на современном этапе вылились в консенсус, сформулированный, в том числе, Natchinski, 2011: существенный вклад в развитие деменции вносит комбинация болезни Альцгеймера и сосудистых факторов, преумножающих значение друг друга. Исследование людей с УКР в российской популяции в специализированных учреждениях свидетельствует о преобладании когнитивных расстройств с преимущественным страданием управляющих функций и внимания (Lokshina et al., 2021), возможно сосудистого генеза. Вопрос о влиянии ФП на когнитивные функции изучался Stefansdottir et al., 2013, чьи труды заложили понимание о разных патогенетических механизмах при постоянной форме ФП. Категория пациентов с ФП и инсультом изучалась Mayasi et al., 2018, дополнительно подчеркивая разнородность пациентов с ФП и вариабельностью их патологии БМС. Исследование ARIC (Shao et al., 2019) изучало вклад ФП в повреждение белого вещества в популяции методами диффузионно-тензорного МРТ (ДТИ).

Цель исследования

Оценить вклад фибрилляции предсердий в развитие умеренного когнитивного расстройства и церебральной болезни мелких сосудов.

Задачи исследования

1. Изучить отношение шансов развития умеренного когнитивного расстройства у пациентов с ФП и АГ.
2. Сопоставить клиничко-нейровизуализационные характеристики БМС в группах пациентов с постоянной и пароксизмальной ФП на фоне антикоагулянтной терапии.
3. Проанализировать взаимосвязь между нейровизуализационными характеристиками БМС и когнитивными функциями на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.
4. Сравнить нейровизуализационные МР маркеры БМС у пациентов с ФП и популяционным контролем.

Научная новизна исследования

В ходе исследования вычислено отношение шансов УКР среди госпитализированных пациентов с ФП с сопутствующей АГ в сравнении с изолированной АГ, ОШ = 0.32 (0.12 – 0.85). Подтверждено относительное снижение перфузии лобных отделов головного мозга у пациентов с постоянной формой ФП. При анализе когнитивных функций пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП установлена их сопоставимость, что так же справедливо и для основных МР маркеров БМС. Зарегистрированы МР маркеры, потенциально служащие ранним указанием на нейродегенеративный процесс на фоне БМС: толщина коры в одном из кластеров префронтального комплекса и уровень фракционной анизотропии в холинергических трактах белого вещества. Установлена сопоставимость МР маркеров БМС в белом и сером веществе головного мозга среди пациентов с ФП и здоровым популяционным контролем с нормальными когнитивными функциями.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведено сравнение шансов регистрации УКР у пациентов с ФП и АГ с последующей оценкой МР маркеров БМС среди пациентов с аритмией.

Продемонстрирована взаимосвязь между МР маркерами БМС и когнитивными функциями, состоянием белого вещества и ключевых холинергических систем головного мозга. Полученные данные позволяют оценить вклад ФП в формирование церебральной БМС и когнитивного статуса пациентов без инсульта. Разработанные в ходе работы скрипты – набор команд на языке bash для систем, работающих под управлением операционных систем UNIX, могут быть использованы для следующих исследований с анализом МР данных.

Методология и методы исследования

Проведено исследование случай-контроль с ретроспективным анализом одной из подгрупп пациентов. В ходе работы использованы: теоретический анализ, сравнение, компьютерная обработка данных и их статистический анализ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У госпитализированных пациентов с ФП и АГ шанс регистрации УКР ниже, чем при изолированной артериальной гипертензии. Постоянная форма ФП ассоциирована с гипоперфузией головного мозга, но не с объемом очагов ГИБВ или толщиной коры головного мозга. Различные формы ФП не сопровождаются особенностями когнитивного статуса пациентов.

2. Производительность в когнитивных тестах управляющего домена определяется состоянием белого вещества головного мозга и ряда корковых кластеров. На ранних стадиях БМС волюметрические показатели гиппокампального комплекса не коррелируют с производительностью в гиппокампальных тестах. Основные нейровизуализационные маркеры БМС у пациентов с ФП без инсульта не отличаются от показателей здорового популяционного контроля.

Степень достоверности и апробация результатов

Проведено всестороннее обследование пациентов с применением когнитивного тестирования и одновременным МРТ исследованием. Результаты

диссертационного исследования получены с применением стандартизированных и валидизированных методик. Анализ данных проводился с помощью программного обеспечения, являющегося отраслевым стандартом, либо с помощью алгоритмов с наилучшей производительностью в конкретных наборах данных. Достоверность полученных результатов определяется использованием современных методов исследования; достаточным количеством клинических наблюдений; использованием адекватного статистического анализа.

Была проведена проверка достоверности первичной документации (копии выписок из историй болезней, журнал учета больных, база данных, протоколы лабораторных и инструментальных исследований).

Апробация диссертации состоялась 08 июня 2022 г. на научно-методическом заседании кафедры неврологии и нейрохирургии с представителями кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в формулировании темы, разработке дизайна исследования, составлении грантовой документации, наборе пациентов, нейропсихологическом и неврологическом обследовании. Автором самостоятельно проводилась обработка МР данных пациентов и анализ эффективности применения соответствующего программного обеспечения. Интерпретация полученного набора данных, а также его статистическая обработка проводилась лично автором.

Автору принадлежит определяющая роль в обсуждении результатов исследования в научных публикациях и выступлениях на конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.24. Неврология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования, конкретно п. 1, 3, 18, 19 паспорта научной специальности.

Статистическая обработка

Анализ данных выполнен в Rversion 4.1.2 (2021-11-01) – "Bird Hippie" с использованием двусторонних тестов. Непрерывные и ранговые переменные представлены в виде медианы \tilde{x} и межквартильного интервала. Для непрерывных переменных с нормальным распределением данные представлены с описательной целью в виде среднего \bar{x} со среднеквадратичным отклонением. Непрерывные переменные подвергались анализу с помощью непараметрических ранговых статистических тестов: теста Манна-Уитни для сравнения групп и теста Спирмена для оценки корреляций. Качественные переменные представлены в виде частоты и доли (процента) и сравнивались с помощью точного критерия Фишера. ROC (receiver operating characteristic curve) анализ применен для визуализации возможностей тех или иных методов верно классифицировать бинарную переменную. Эта же характеристика описана с помощью AUC (Area Under Curve) – площади под ROC. Значения $P < 0.05$ считались достоверными.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, используются в работе клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), в учебном процессе на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий

Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России - 3, из них статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 2, публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских конференций – 3.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 83 страницах машинописи, включает 15 таблиц и 16 рисунков. В списке литературы указано 127 иностранных и 9 отечественных источников.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа представляет собой исследование случай – контроль с ретроспективным анализом одной из групп участников. На первом этапе была сформирована группа пациентов А, госпитализированных в клинику Факультетской терапии УКБ №1 Сеченовского Университета. Первый этап исследования заключался в сопоставлении рисков УКР между пациентами с ведущим диагнозом АГ и пациентами с ФП + АГ. Критерии включения этой группы учитывали следующие факторы: (1) возраст ≥ 65 лет, (2) документированная на ЭКГ ФП или (3) артериальная гипертензия, (4) письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: (1) ранее принесённое нарушение мозгового кровообращения, (2) ранее диагностированное большое когнитивное расстройство. Пациенты прошли когнитивное тестирование с применением монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) (Nasreddine et al., 2005), с целью увеличения чувствительности диагноза УКР для MoCA теста использовался порог 23 балла. Тест на запоминание 16 слов или Free and Cued Selective Reminding Test Immediate Recall – (FCSRT-IR) (Buschke, 1984; Grober&Buschke, 1987; Sarazinetal., 2007)

применялся для оценки гиппокампальных функций. По данным FCSRT-IR рассчитывался показатель чувствительности к подсказкам.

На втором этапе было проведено исследование пациентов с ФП, находящихся на лечении в клинике Факультетской терапии УКБ №1 Сеченовского Университета амбулаторно – группа В. Критерии включения для этой группы учитывали: (1) наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, (2) возраст ≥ 65 лет, (3) установленный диагноз фибрилляции предсердий, (4) лечение антикоагулянтами из группы прямых оральных антикоагулянтов. Критерии не включения: (1) ОНМК с механизмом отличным от лакунарного, (2) инфаркт миокарда и другие состояния, компрометирующие фракцию выброса, (3) неконтролируемая артериальная гипертензия, (4) сахарный диабет вне достижения целевых уровней гликемии, (5) клинически значимый стеноз внутренней сонной артерии, (6) курение, (7) ожирение, метаболические, эндокринные нарушения, (8) депрессия и тревожное расстройство, (9) большое когнитивное расстройство, (10) синдром паркинсонизма. Пациенты проходили когнитивное тестирование с применением MoCA теста в стандартной методике, теста FCSRT-IR, и батареи тестов для определения дисфункции управляющего домена: тест рисования пути (trail makingtest, TMT) части А и В, тест символно-цифрового кодирования, и задание на вычеркивание цифр, адаптированное из шкалы ADAS-Cog. Ментальные коморбидности оценивались с применением шкалы апатии Штаркштейна (Starkstein et al., 1992) и Гериатрической шкалы депрессии, вариант с 15 вопросами. После когнитивного тестирования, пациенты проходили скрининговое ультразвуковое исследование магистральных артерий головы и шеи для исключения клинически значимого стеноза. На заключительном этапе пациенты проходили МРТ на томографе Siemens Skyra 3 T по протоколу, включающему диффузионно-тензорную томографию и определение перфузии.

Для создания контрольной группы С здоровых пожилых индивидуумов была использована открытая база клинических и МР данных OASIS 3 (LaMontagne et al., 2019), ретроспективно оценившая >1000 человек в течение 30

лет. Были выбраны участники, когнитивный статус которых был оценен клинически как «Нормальные когнитивные функции». Остальные критерии реплицировали характеристики группы В.

МР данные были обработаны и проанализированы с получением следующих метрик: объемная доля очагов ГИБВ и структур гиппокампального комплекса от внутрочерепного объема, толщина коры, показателей перфузии головного мозга. Данные диффузионно-тензорной томографии анализировались глобально с применением инструментов randomize и Threshold-Free Cluster Enhancement. С помощью атласов были проанализированы диффузионные характеристики белого вещества ключевых трактов белого вещества.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

Демографические характеристики групп.

В исследование был включен 181 человек в составе трех групп: группа А в составе 100 пациентов стационара, группа В – 31 амбулаторный пациент и контрольная группа С в составе 50 человек (Таблица 1).

Таблица 1 – Структура групп пациентов, включенных в исследование

	Группа А n = 100		Группа В n = 31	Контрольная группа С n = 50
Ведущий диагноз	Артериальная гипертензия n = 50	Фибрилляция предсердий + АГ n = 50	Фибрилляция предсердий n = 31	–
Доступность МРТ исследований			100%	100%

В составе группы А было 100 человек: 50 человек с изолированной АГ и 50 человек с ФП и сопутствующей АГ. Медианный возраст в группе А составил $\tilde{x} = 77$ (73 – 80.25) лет. Наряду с АГ, одним из сердечно-сосудистых факторов риска был сахарный диабет – у 17 пациентов из 100. Шесть пациентов перенесли инфаркт миокарда.

Таблица 2 содержит подробное описание пациентов группы А.

Таблица 2 – Демографическая и нозологическая характеристика пациентов группы А

	Пациенты с АГ n = 50	Пациенты с ФП+АГ n = 50	P-value
Возраст	76 (73 - 80)	78 (74 - 81)	0.11
Женщины	36 (72%)	36 (72%)	1.0
ИМТ	29 (24 - 32)	30 (27 - 33)	0.12
Артериальная гипертензия	50 (100%)	49 (98%)	1.0
Инфаркт миокарда			0.41
Да	4 (8%)	2 (4%)	
Нет данных	6 (12%)	0 (0%)	
Диабет			0.60
Да	9 (18%)	8 (16%)	
Нет данных	6 (12%)	0 (0%)	
Продолжительность ФП, лет		5 (2 – 10.75)	
Общий ХС			0.12
Среднее± sd	5.01± 1.1	4.66 ± 1.21	

Доля пациентов, достигших целевых значений АД, среди пациентов с ФП+АГ была несколько выше – 50 % против 28 %, $p = 0.061$.

Группа В включала пациентов с ведущим диагнозом ФП, при этом у 26 пациентов диагностирована АГ, а у 6 – сахарный диабет.

Участники группы С не имели сердечно-сосудистых факторов риска и были моложе пациентов группы В. Участники этих групп имели высокий уровень образования $\bar{x} = 16$. В таблице 3 представлены демографические и нозологические характеристики групп В и С.

Таблица 3 – Демографическая и нозологическая характеристика пациентов групп В и С

	Группа В n = 31	Группа С n = 50	P-value
Возраст	73 (68 - 78)	70 (66 - 75)	0.024
Женщины	18 (58%)	36 (72%)	0.22
Образование, лет	15 (14 - 18)	16 (13 - 18)	0.84
АГ	26 (84%)	0 (0%)	
Диабет	6 (9%)	0 (0%)	
ФП			
Пароксизмальная	22 (71%)	0 (0%)	
Постоянная	9 (29%)	0 (0%)	

Анализ когнитивных функций группы А

Среди пациентов группы А с изолированной АГ, у 36% не выявлялось когнитивных нарушений, УКР сосудистого генеза диагностировано у 52%, амнестического – у 12% обследованных. Сосудистый паттерн когнитивного расстройства был выявлен у 28% пациентов с ФП+АГ, что было достоверно меньше, нежели в группе АГ, ОШ = 0.38 (0.15 – 0.92), $p = 0.046$. Группы не различались в отношении амнестического типа УКР.

Среди основных факторов риска когнитивного расстройства только принадлежность к группе «Фибрилляция предсердий» имела достоверную связь с

классификацией в подгруппы «Нет когнитивного расстройства» и «УКР сосудистого типа», ОШ = 0.32 (0.12 – 0.85), $p = 0.0252$ – множественная логистическая регрессия. Среди остальных предикторов анализировались возраст, достижение целевых значений АД и СД (Рисунок 1).

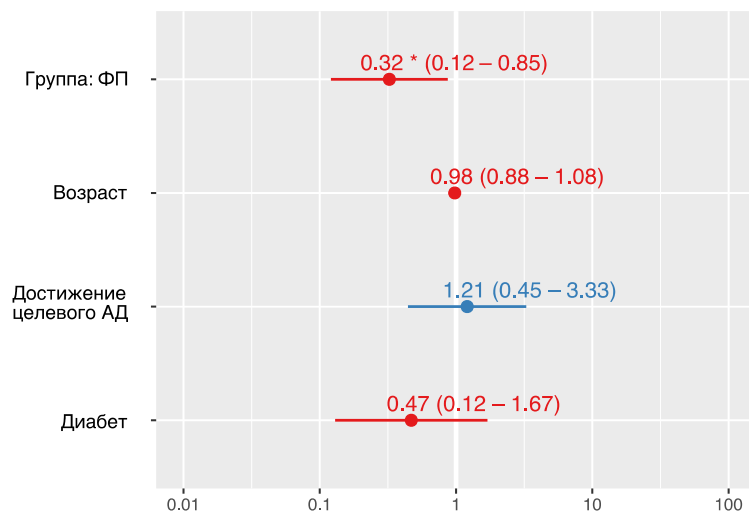


Рисунок 1 Отношение шансов сосудистого УКР в группе А

Корреляции между продолжительностью ФП и производительностью в когнитивных тестах выявлено не было.

Анализ группы В

В зависимости от наличия когнитивных нарушений группа В была разделена на две подгруппы: 16 пациентов с УКР и 15 пациентов – без когнитивных нарушений. Пациенты с УКР закономерно хуже справлялись с заданиями управляющего домена (тест символьно-цифрового кодирования и

ТМТВ). Не было выявлено достоверной разницы в производительности в гиппокампальных функциях в тесте FCSRT-IR, однако метрика «Воспроизведение с подсказкой» достоверно была выше в группе пациентов с УКР. Нами не было зарегистрировано сопутствующего изменения ментальной сферы, как по шкале Штаркштейна, так и в гериатрической шкале. Кроме того, производительность в когнитивных тестах не коррелировала с метриками ментального статуса (МоСА тест и гериатрическая шкала депрессии $r = 0.01$; МоСА тест и шкала апатии Штаркштейна $r = 0.07$). В таблице 4 представлена производительность в когнитивных тестах.

Таблица 4 – Результаты когнитивного тестирования в группе В в зависимости от наличия УКР

	Все пациенты n = 31	УКР n = 16	Без УКР n = 15	P-value
МоСА	25 (23 - 27)	23 (22 - 25)	27 (26 - 28)	< 0.0001
Чувствительность к подсказкам	95 (86 - 100)	96 (85 - 97)	92 (88 - 100)	0.56
Свободное воспроизведение	28 (24 - 30)	24 (21 - 28)	29 (28 - 32)	0.012
Воспроизведение с подсказкой	19 (16 - 22)	20 (18 - 23)	17 (14 - 19)	0.025
Литеральные ассоциации†	9 (8 - 12)	8 (6 - 10)	11 (8 - 12)	0.11
Тест вычеркивания цифр				0.29
0	12	5 (31%)	7 (47%)	
1	10	4 (25%)	6 (40%)	
2	6	4 (25%)	2 (13%)	
3	3	3 (19%)	0 (0%)	
Тест символьно-цифрового кодирования	34 (28 - 42)	29 (24 - 38)	36 (34 - 43)	0.034
Тест проведения пути, часть В	169 (125 - 200)	192 (146 - 220)	127 (125 - 176)	0.048
Шкала Штаркштейна	12 (10 - 16)	14 (9 - 16)	12 (10 - 14)	0.87
Гериатрическая шкала депрессии	3 (2 - 6)	4 (2 - 6)	3 (2 - 5)	0.73

† Задание МоСА теста

Данные клинической оценки МРТ свидетельствовали об умеренном количестве очагов ГИБВ в группе В. Так, большинство пациентов (n = 22) имели 0 – 1 балла по шкале Фазекас в глубоком белом веществе. По данным шкалы Шелтенс, основное количество очагов было одиночным, и оценивалось в 1 балл в каждой анатомической зоне, а у 45% пациентов суммарная оценка по этой шкале составила 0 баллов.

Медианное значение объема ГИБВ в группе В составило $\tilde{x} = 4.68 \text{ см}^3(1.68 - 12.25)$. Рисунок 2 иллюстрирует пример сегментации очагов ГИБВ.

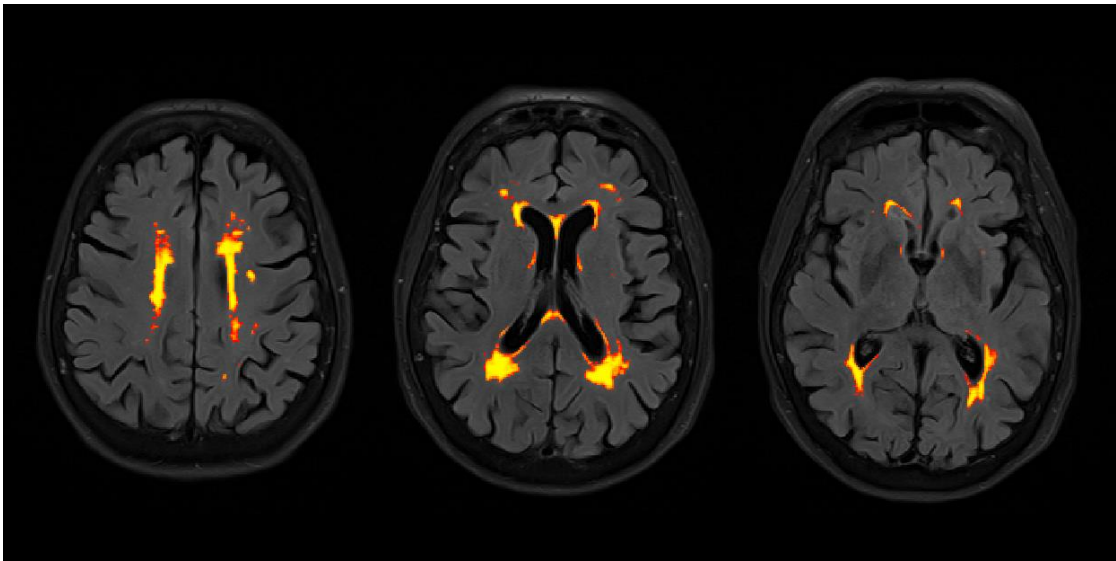


Рисунок 2 Пример сегментации очагов ГИБВ у пациента 83 лет, Фазекас 2 + 2 ГИБВ выделены в желто-оранжевой схеме, отражающей карту вероятности. Желтые воксели с большей вероятностью относятся к ГИБВ, чем оранжевые.

Таблица 5 описывает объем и долю ГИБВ в подгруппах в зависимости от наличия УКР.

Таблица 5 - Объем очагов ГИБВ в подгруппах в зависимости от наличия УКР

	Все пациенты n = 31	УКР n = 16	Без УКР n = 15	P-value
Объем ГИБВ, см ³				0.95
Median (IQR)	4.68 (1.68 - 12.25)	6.55 (1.53 - 11.81)	4.39 (1.87 - 10.6)	
Доля ГИБВ, %				0.89
Median (IQR)	0.32 (0.13– 0.81)	0.45 (0.11– 0.82)	0.28 (0.14– 0.7)	

Данные волюметрического анализа ГИБВ согласовывались с клинической интерпретацией изображений по шкале Фазекас. Так, в пуассоновской регрессии зависимость суммарного балла от доли ГИБВ принимала вид $\log(y) = 1.91 + 1.63 \times (\text{Доля ГИБВ})$, $p = 0.0005$. Значение доли ГИБВ объяснялось баллом по шкале Шелтенс, что отчасти может описывать анатомическое распределение очагов:

(adjusted R^2 0.77, $p < 0.001$, $y = 0.174 + 0.193 \times (\text{Балл в лобных отделах}) + 0.175 \times (\text{Балл в теменно-затылочных отделах})$).

Исследование ДТИ методом TBSS не выявило достоверных различий в значениях FA, RD, MD, AD среди пациентов с УКР и нормальными когнитивными функциями.

Сравнение пациентов в зависимости от наличия УКР выявило множество кортикальных кластеров, отличающихся в толщине коры. Возраст был использован как ковариата.

Рисунок 3 иллюстрирует корковые кластеры, толщина которых была больше среди пациентов без УКР.

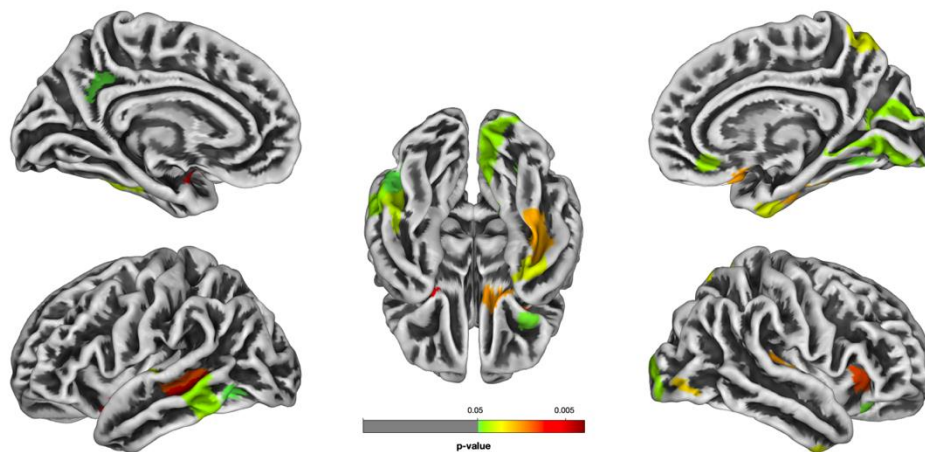


Рисунок 3 Корковые кластеры с большей толщиной коры у пациентов без УКР

Однако, внесение поправки на множественное сравнение нивелировало первично достоверные результаты. Так же не было выявлено корреляции между толщиной коры и долей ГИБВ.

Среднее значение перфузии головного мозга составило 21.59 ± 4.38 мл/100г вещества мозга/мин. Перфузия лобных отделов у пациентов с постоянной ФП была ниже, чем у пациентов с пароксизмальной ФП, 15.23 ± 4.97 против 18.56 ± 7.02 мл/100г вещества мозга/мин, $p = 0.045$. Уровень перфузии головного мозга не коррелировал с МР маркерами БМС или когнитивными функциями (Среднее

значение перфузии и фракция ГИБВ $r = 0.01$; Среднее значение перфузии и МоСАтест $r = 0.04$).

Не было зарегистрировано различий в доле ГИБВ среди пациентов с постоянной или пароксизмальной ФП. Однако, при анализе диффузионно-тензорного режима МРТ методом TBSS, пациенты с пароксизмальной формой ФП имели более высокие значения фракционной анизотропии (ФА) в дорзальных участках мозолистого тела. Рисунок 4 иллюстрирует воксели с более высокими значениями ФА среди пациентов с пароксизмальной ФП, красным обозначены воксели только с $p < 0.05$.

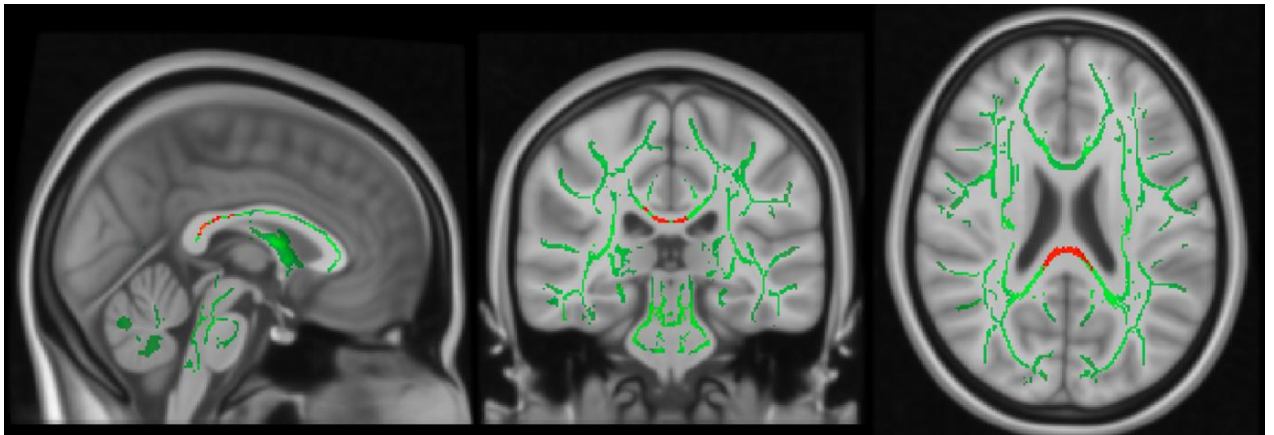


Рисунок 4 Отделы мозолистого тела с высокой фракционной анизотропией у пациентов с пароксизмальной ФП. Скелет белого вещества изображен в зеленой схеме, участок мозолистого тела, где значения ФА были выше, изображен в красной схеме.

Результаты когнитивного тестирования в тестах управляющего домена коррелировали с умеренной силой связи с долей ГИБВ: ТМТА $r = 0.43$, $p = 0.016$; ТМТВ $r = 0.36$, $p = 0.045$; тест символьно-цифрового кодирования $r = -0.41$, $p = 0.023$; тест вычеркивания цифр $r = -0.54$, $p = 0.016$; (Рисунок 5).

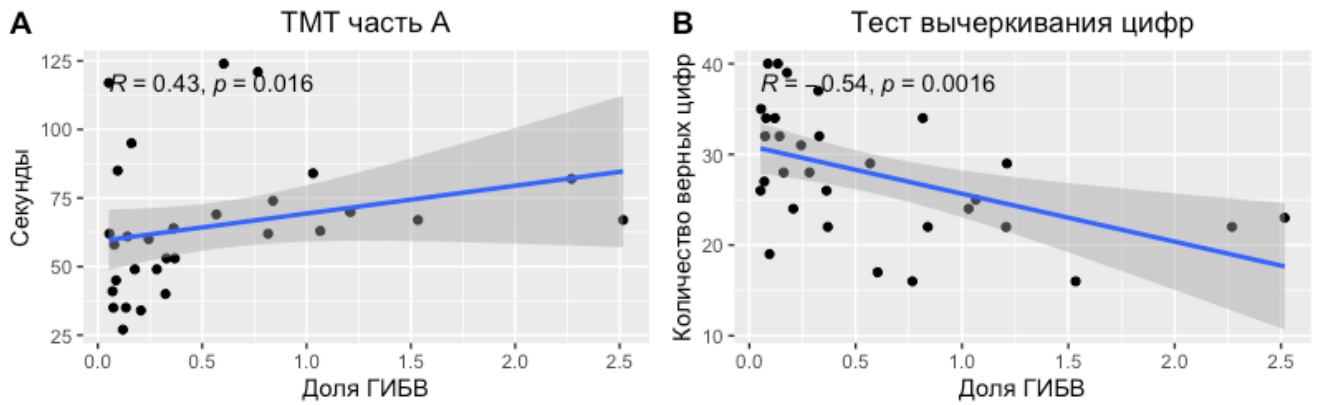


Рисунок 5 Корреляция между долей ГИВВ и когнитивным тестами

Среди тестов управляющего домена, наибольшей силой связи с метриками ДТИ обладал тест вычеркивания цифр. Рисунок 6 иллюстрирует корреляции между ФА и результатами теста вычеркивания цифр в (А) Лобные щипцы, (В) Затылочные щипцы, (С) Верхний продольный пучок (SLF), (D) Нижний продольный пучок (ILF).

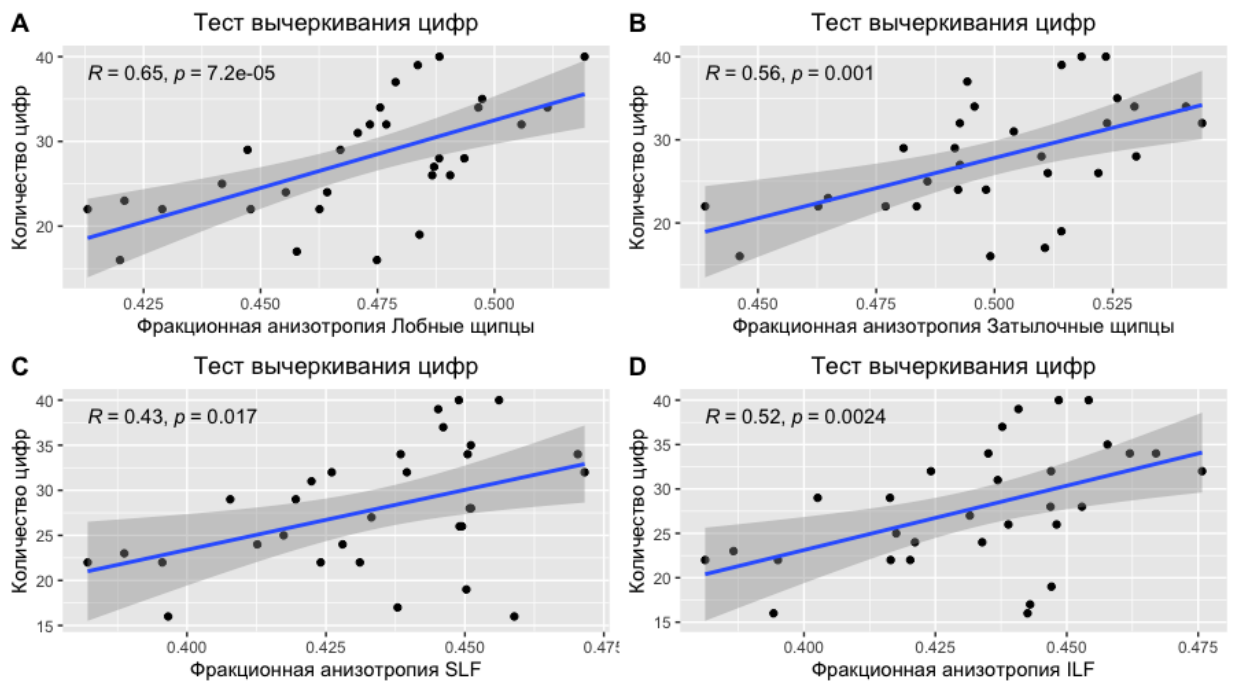


Рисунок 6 Корреляция между фракционной анизотропией в ключевых пучках белого вещества и тестом на вычеркивание цифр

Среди результатов когнитивного тестирования, производительность в тесте ТМТВ коррелировала с толщиной коры в ростральной части средней лобной

извилины левого полушария, $r = -0.53$, $p = 0.02$ и верхней височной извилины правого полушария, $r = -0.55$, $p = 0.001$.

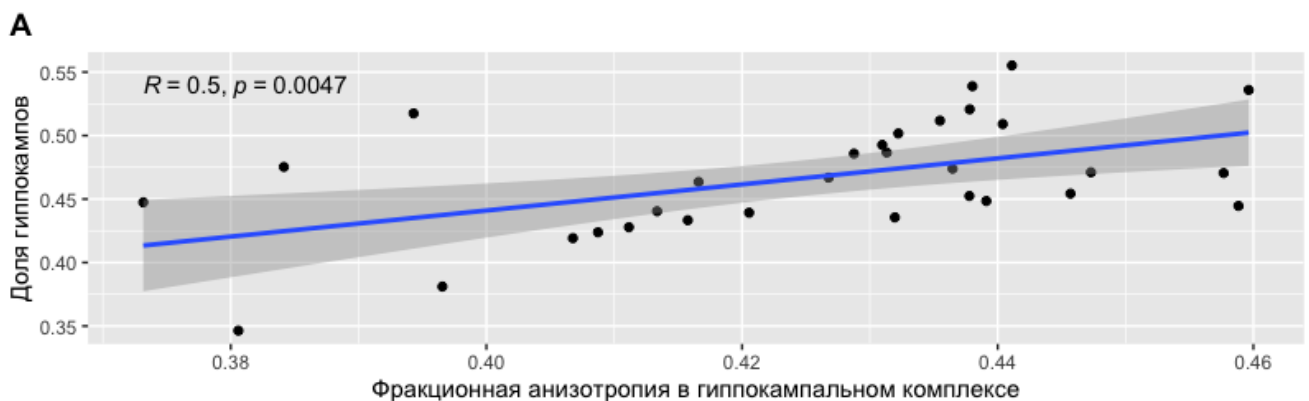
Толщина коры в кластере медиальной орбитофронтальной извилины правого полушария была ассоциирована с чувствительностью к подсказкам теста FCSRT-IR, $r = 0.42$, $p = 0.003$.

Доля гиппокампов (билатерально) во внутричерепном объеме составила $\bar{x} = 0.47$ (0.44 – 0.5). Разницы в объемах гиппокампов и структур гиппокампального комплекса в подгруппах в зависимости от наличия УКР не было выявлено (Таблица 6).

Таблица 6 – Доля структур гиппокампального комплекса от внутричерепного объема в подгруппах в зависимости от наличия УКР

	Все пациенты n = 31	УКР n = 16	Без УКР n = 15	P-value
Гиппокампы	0.47 (0.44 - 0.50)	0.46 (0.44 - 0.48)	0.47 (0.44 - 0.51)	0.47
Передние отделы гиппокампа	0.24 (0.22 - 0.27)	0.23 (0.22 - 0.25)	0.25 (0.23 - 0.27)	0.28
Задние отделы гиппокампов	0.22 (0.21 - 0.24)	0.22 (0.21 - 0.23)	0.22 (0.21 - 0.24)	0.89
Энторинальная кора	0.08 (0.07 - 0.09)	0.08 (0.07 - 0.08)	0.09 (0.07 - 0.09)	0.22
Парагиппокампальная кора	0.13 (0.12 - 0.14)	0.13 (0.12 - 0.14)	0.12 (0.11 - 0.14)	0.68

ФА в ключевых холинергических структурах (гиппокампальном комплексе, А) и трактах (Наружной капсуле, В; Поясной извилине, С) коррелировала с долей гиппокампов во внутричерепном объеме (Рисунок 7).



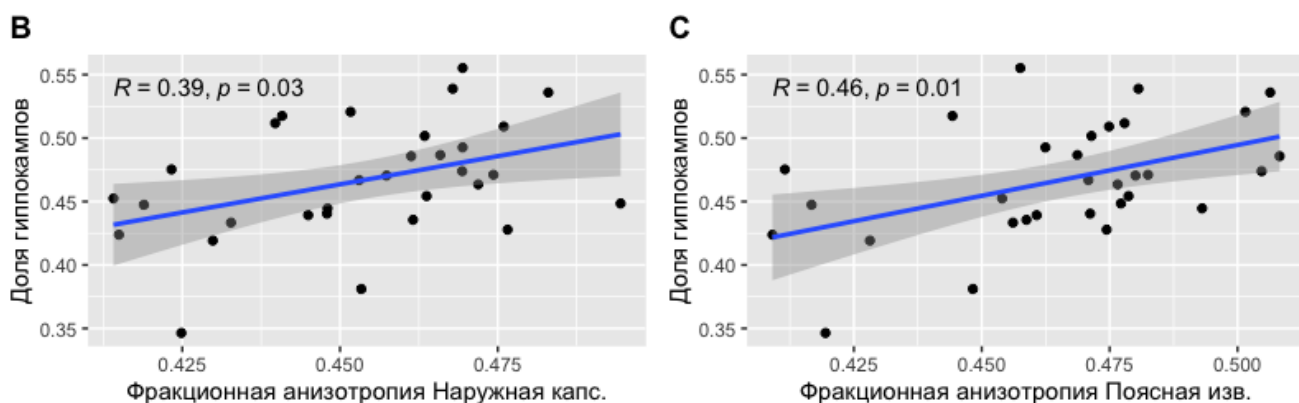


Рисунок 7 Корреляция между фракционной анизотропией холинергических структур и долей гиппокампального комплекса во внутричерепном объеме

Производительность в тесте FCSRT-IR не коррелировала с объемными характеристиками гиппокампов, $p = 0.45$. Однако тесты на производительность в управляющем домене имели среднюю и высокую силу связи с этой метрикой (Рисунок 8).

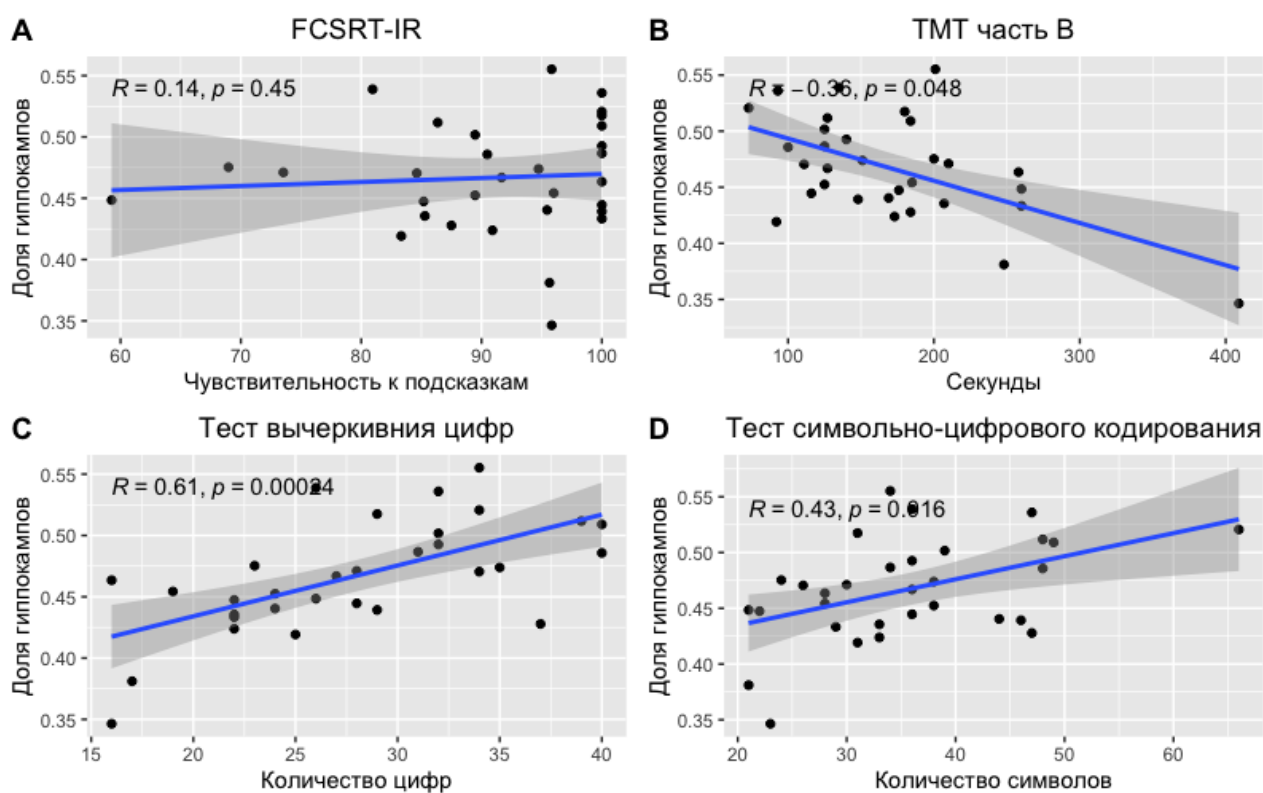


Рисунок 8 Корреляция между тестами на гиппокампальные и управляющие функции и долей гиппокампов во внутричерепном объеме

Точность МР маркеров в диагностике УКР не превышала 70% для показателя толщины коры в затылочных долях, а для доли ГИБВ и гиппокампов была 55% и 57.9%, соответственно.

Точность же когнитивных тестов была несколько выше, в интервале 71% – 76.7% для тестов управляющего домена и гиппокампальных функций (Рисунок 9).

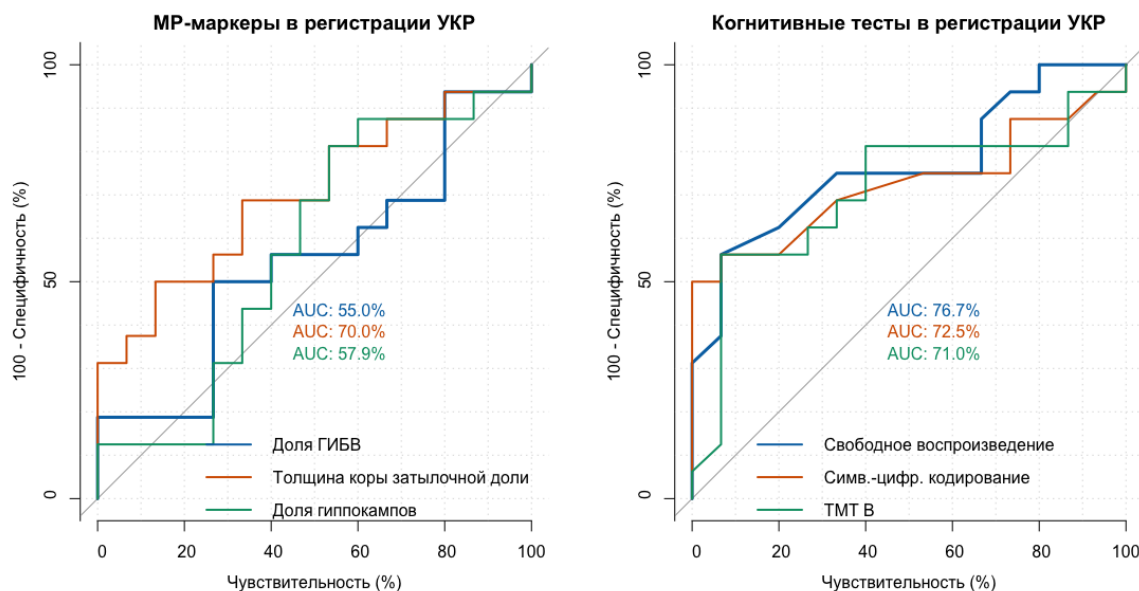


Рисунок 9 ROC анализ МР-маркеров и когнитивных тестов в диагностике УКР

Сравнение групп В и С

В группах В и С существовала зависимость доли ГИБВ от возраста, (Рисунок 10). Поскольку разница в возрасте в этих группах была достоверной, с тенденцией к более низкому возрасту в группе С, сравнение групп по нагрузке ГИБВ было выполнено с учетом возраста. В логистической модели взаимодействие двух независимых переменных – доли ГИБВ и возраста имело достоверную связь с зависимой переменной «отношение к группе В», ОШ = 1.017 (1.0037 – 1.0351), $p = 0.026$.

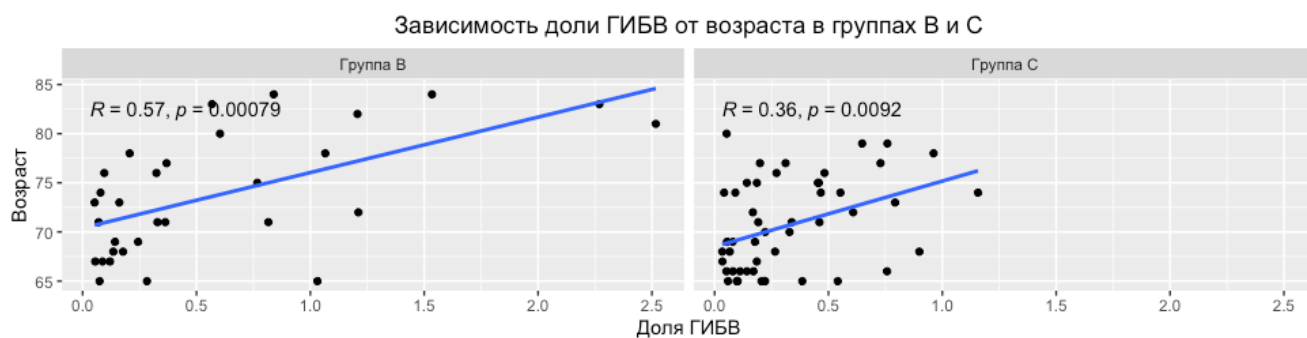


Рисунок 10 Зависимость между долей ГИБВ и возрастом в группах В и С

Анализ толщины коры с учетом возраста не выявил достоверных отличий между группами В и С. При анализе зависимости толщины коры от доли ГИБВ с учетом возраста в укрупненной группе В + С, была установлена отрицательная связь с двумя кластерами: средней лобной извилиной слева ($p = 0.00117$) и супрамаргинальной извилины справа ($p = 0.00192$). Оба взаимодействия нивелировались после внесения поправки на множественное сравнение.

Таким образом, нами был проведен анализ людей с ФП и АГ в отношении превалентности и частоты УКР среди госпитализированных пациентов. Эти данные свидетельствуют о более высокой вероятности УКР у пациентов с изолированной АГ. Дополнительно, нами был проведен анализ пациентов с ФП и минимальной сопутствующей коморбидностью. В этой выборке был изучен вклад сниженной перфузии головного мозга как на маркеры БМС, так и на когнитивные функции с применением методов компьютерного анализа данных МРТ, ранее не применявшихся отечественными авторами. Эти данные свидетельствует о крайне низком размере эффекта, который постоянная форма ФП и сопряженная с ней гипоперфузия оказывают на состояние вещества головного мозга. Нами были продемонстрированы маркеры, потенциально обуславливающие связь между сосудистыми и нейродегенеративными механизмами когнитивного расстройства. Так, повреждения белого вещества в холинергических трактах были ассоциированы с объемными характеристиками гиппокампальных комплексов. В заключении, были проведены сравнения МР-маркеров БМС между пациентами с ФП и здоровыми участниками исследования OASIS 3. Мы не получили

достоверных различий как в объемных характеристиках очагов ГИБВ, так и толщине коры.

ВЫВОДЫ

1. Среди госпитализированных пациентов с ФП и АГ была зарегистрирована более низкая частота развития УКР, чем у пациентов с изолированной АГ, ОШ = 0.32 (0.12 – 0.85).
2. Особенности когнитивных функций в зависимости от типа ФП, как в отношении частоты УКР, так и производительности в отдельных когнитивных тестах не выявлено. У пациентов с постоянной формой ФП выявлено снижение перфузии в лобных отделах головного мозга. У пациентов с пароксизмальной формой ФП зарегистрирован более высокий уровень фракционной анизотропии в дорзальных отделах мозолистого тела. Достоверной разницы в объемной доле ГИБВ и толщине коры головного мозга не получено. Каких-либо закономерностей распределения очагов ГИБВ среди пациентов с ФП не выявлено.
3. Объем ГИБВ и показатели диффузии коррелировали с производительностью в тестах управляющего домена. Толщина коры кластера орбитофронтальной извилины коррелировала с чувствительностью к подсказкам. Производительность в гиппокампальных тестах не коррелировала с характеристиками гиппокампального комплекса, но была ассоциирована с результатами в тестах управляющего домена. Фракционная анизотропия в холинергических трактах коррелирует с долей гиппокампов во внутричерепном объеме.
4. Характеристики белого и серого вещества головного мозга у пациентов с ФП не имели достоверных различий со здоровыми участниками исследования OASIS3. Нейровизуализационный паттерн болезни мелких сосудов у пациентов с ФП без инсульта соответствуют популяционному контролю.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выделение пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, в обособленную группу риска по развитию БМС и УКР, по-видимому, не имеет клинической релевантности. Основным направлением для вторичной профилактики у этой группы пациентов следует считать контроль сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска и обеспечение адекватной антигипертензивной и антикоагулянтной терапии.
2. Определение толщины коры орбитофронтальной извилины, а также фракционной анизотропии в холинергических трактах при проведении МРТ головного мозга наряду с чувствительностью к подсказкам при когнитивном тестировании могут служить ранними маркерами дегенеративного процесса в головном мозге.
3. Для последующих исследований с использованием МР данных по протоколу настоящего исследования рекомендовано использовать разработанные скрипты – набор команд на языке bash для систем, работающих под управлением операционных систем UNIX.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Krupenin P**, Gabitova M, Bordovsky S, Kirichuk Y, Napalkov D, Preobrazhenskaya I, et al. Impact of atrial fibrillation on the rate of mild cognitive impairment in the elderly. **Journal of the Neurological Sciences** [Internet]. 2018 Nov; 394(June):75–7. [Scopus].
2. **Krupenin P M**, Perepelov V A, Perepelova E M, Bordovsky S P, Sidorov E V., Preobrazhenskaya IS, et al. White matter integrity of watershed areas is potentially influenced by hypoperfusion in the presence of permanent atrial fibrillation. **Cardiovascular Therapy and Prevention** [Internet]. 2021 Jul 17; 20(4):2915. [Scopus].

3. **Krupenin P**, Perepelov V, Perepelova E, Bordovsky S, Preobrazhenskaya I, Sokolova A, et al. Verifying small vessel disease and mild cognitive impairment with a computational magnetic resonance imaging analysis. **Consilium Medicum**. 2022; 24(2):90–5.
4. **Krupenin P**, Gabitova M, Bordovsky S, Tsarev I, Napalkov D, Preobrazhenskaya I, et al. As21-011 Atrial Fibrillation Impact On Mild Cognitive Impairment Prevalence In Elderly: Case-Control Study. Vol. 3, **European Stroke Journal**. 2018. 3–204 p.
5. **Krupenin P**, Perepelov V, Skripka A, Bordovsky S, Sokolova A, Napalkov D, et al. Diffusion tensor Magnetic resonance imaging (MRI) pattern of small vessel disease (SVD) and cognitive functions in elderly patients with atrial fibrillation (AFib). **European Journal of Neurology Issue Supplement S1**. 2020; 27:794.
6. **Крупенин П.М.** Фибрилляция предсердий и распространенность умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте. **Материалы III Национального конгресса “Кардионеврология”**; 2018 С. 93.